

*И.В. БОРЗЕНКОВА¹, М.С. МИРОШНИЧЕНКО^{1, 2}, О.Н. ПЛИТЕНЬ^{1, 2},
В.И. ЖОЛУДЕВА¹, М.М. МИРОШНИЧЕНКО³*

АСПЕРГИЛЛЕЗНО-КОКЦИДИОИДНЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУСИТ

¹ *КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»;* ² *Харьков. нац. мед. ун-т;*

³ *КУОЗ «Кировоградский областной кожно-венерологический диспансер»*

В настоящее время проблема микотических заболеваний человека приобрела важное социальное значение в связи со значительным увеличением их частоты [4]. Широкое распространение грибов в природе, их постоянное присутствие в ближайшем окружении и самой среде макроорганизма обуславливает неизбежность контактов и инфицированность человека грибами. На сегодняшний день потенциальными возбудителями микозов являются более 400 видов грибов. По данным ВОЗ, каждый пятый житель планеты поражен грибковой инфекцией [6].

Проблема микотических инфекций ЛОР-органов стала актуальной в связи со значительным их распространением, что обусловлено увеличением факторов риска развития данной патологии, среди которых ведущие позиции занимают ятрогенные иммунодефицитные состояния вследствие массивной антибиотикотерапии, длительного использования глюкокортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов при онкологических заболеваниях, болезнях крови, СПИД, а также соматическая патология, например, сахарный диабет, бронхиальная астма и др. Тяжелейшие формы ЛОР-микозов возникают при загрязнении окружающей среды, повышении радиационного фона и при воздействии других факторов, ослабляющих защитные силы организма [6, 7, 9].

Клинические проявления при микозах ЛОР-органов являются следствием вегетации и паразитирования определенных видов грибов и во многом обусловлены локализацией патологического процесса. Основными патогенетическими факторами микоза явля-

ются адгезия (прикрепление гриба к поверхности слизистой оболочки или к коже), колонизация грибов и их инвазивный рост. При тяжелых формах ЛОР-микозов следующими этапами служат генерализация процесса, проникновение грибов в кровь с диссеминацией и возникновением вторичных очагов микоза в различных органах и тканях [6].

Среди всех грибковых заболеваний ЛОР-органов выделяются отомикоз, фарингомикоз, ларингомикоз, микоз околоносовых пазух и риномикоз. По данным многочисленных исследований, чаще всего встречается отомикоз (50% от всех диагностированных у больных микозов ЛОР-органов), затем следует фарингомикоз (24%), микоз носа и околоносовых пазух (14%) и ларингомикоз (12%) [7].

За последние 10 лет заболеваемость синуситами грибковой этиологии увеличилась в 2 раза. На первом месте по частоте поражения находится верхнечелюстная пазуха (среди всех синуситов гайморит составляет 56-73%), затем решетчатая – для взрослых и детей старше 7 лет. У детей в возрасте до 3 лет преобладает острое воспаление решетчатой кости (до 80-90%), от 3 до 7 лет – сочетанное поражение пазух решетчатой кости и верхнечелюстных [10].

Возбудителями микозов носа и околоносовых пазух, по данным большинства ученых, являются дрожжеподобные грибы родов *Candida*, *Geotrichum*, плесневые грибы *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Mucor*, *Cephalosporium*, *Alternaria*. В литературе описаны случаи, когда возбудителями микозов носа и околоносовых пазух высту-

пают особо патогенные грибы, обуславливающие развитие длительно текущих форм заболевания. К числу последних относятся грибы *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadassi*, вызывающие особо опасное инфекционное заболевание – кокцидиоидоз, или кокцидиоидный микоз. До последнего времени считалось, что кокцидиоидоз свойственен только странам с тропическим влажным климатом [4, 6].

Учитывая редкость кокцидиоидного микоза, а также его сочетание с аспергиллезом, считаем важным коротко напомнить особенности эпидемиологии, клинических и морфологических проявлений данных микозов на примере собственного наблюдения смешанного – аспергиллезно-кокцидиоидного микоза верхнечелюстной пазухи, диагностированного у женщины, 57 лет.

В КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» 15.01.2014 г. для гистологического исследования был доставлен операционный материал с клиническим диагнозом: «инородное тело правой верхнечелюстной пазухи». Из анамнеза известно, что 15.01.2014 г. у данной женщины было проведено хирургическое вмешательство – микрогайморотомия справа.

При макроскопическом исследовании определялось два мелких серовато-буроватых фрагмента ткани плотноватой консистенции, в первом фрагменте имели место признаки хронического полипозно-гнойного синусита (рис. 1). Патогенетически образование полипов, по данным литературы, у больных микозами околоносовых пазух является следствием длительного воспалительного процесса микотической этиологии, так как в случаях клинического излечения микоза рост полипов полностью прекращается [7].

При микроскопическом исследовании второго фрагмента ткани обнаруживался мицелий аспергилл (рис. 2). В некоторых участках скопления разрастающегося мицелия принимали сферический вид и напоминали друзы. Иногда разрастание мицелия имело вид куста. Стенки спор и мицелия гриба при окраске гематоксилином и эозином окрашивались неравномерно, но довольно отчетливо. Хуже окрашивались старые и дегенеративные нити.

Тканевая реакция при аспергиллезе, по данным литературы, чаще всего характеризуется некрозом ткани. Некроз может достигать очень больших размеров. Учитывая, что аспергиллез нередко развивается вторично, не всегда бывает легко решить вопрос, предшествовал ли некроз внедрению и размножению аспергилл или же он связан с действием гриба. Решающим в оценке происхождения некроза является характер и состояние обнаруживаемых грибов, а также наличие ответной тканевой реакции [9].

Как известно, аспергиллез – наиболее часто встречающийся глубокий плесневый микоз, вызываемый грибами рода *Aspergillus*. Аспергиллы обладают большой биохимической активностью, образуют различные ферменты (протеолитический, сахаролитический, липолитический), а некоторые виды содержат эндотоксины, при введении которых экспериментальным животным развиваются параличи и наступает их гибель. Данные грибы обладают алергизирующим действием и, кроме того, им присущи адгезивная активность к клеткам эпителия, способность к внутриклеточному паразитированию. Кроме того, важнейшим свойством грибов *Aspergillus* является способность прорастать в кровеносные сосуды с последующим их тромбозом, что, в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции вплоть до образования некрозов [2].

Заболевание аспергиллезом чаще всего встречается у лиц, откармливающих голубей вдуванием в клюв разжеванных зерен, у чесальщиков волос и шерсти, парикмахеров, мукомолов, упаковщиков в солому, у работников, соприкасающихся с плесневелым зерном и рисовой мукой, богатой спорами гриба, у лиц, подстригающих живые растительные изгороди [1, 9].

По характеру клинического течения различают две формы аспергиллеза полости носа и околоносовых пазух – неинвазивную и инвазивную. В зарубежной литературе инвазивная форма подразделяется, в свою очередь, на молниеносную и хроническую, а неинвазивная – на аллергический аспергиллезный синусит и аспергиллему (так называемый «грибковый шар», или мицетома) [8].

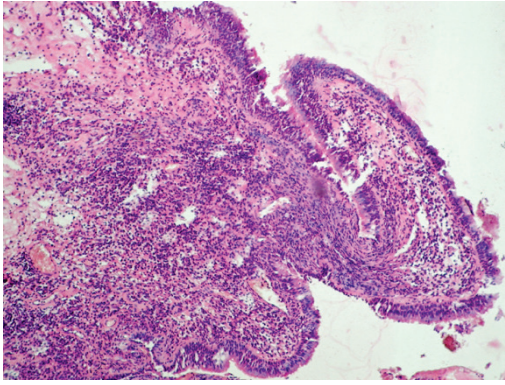


Рис. 1. Хронический полипозно-гнойный синусит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

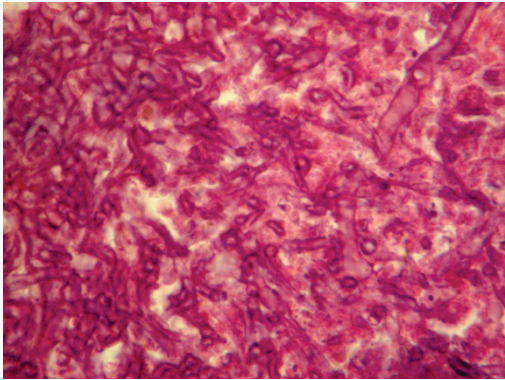


Рис. 2. Мицелий аспергилл в содержимом гайморовой пазухи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

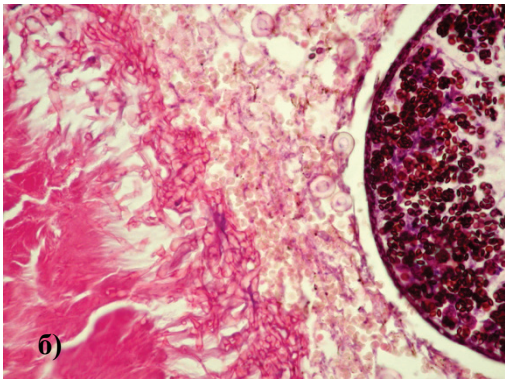
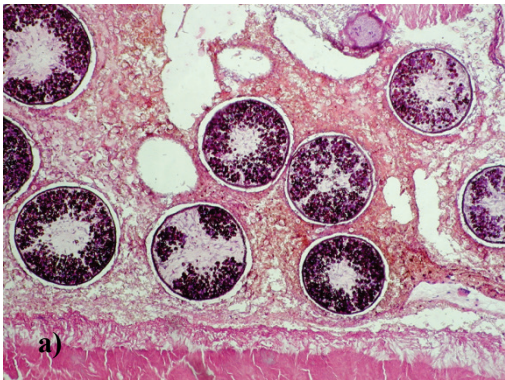


Рис. 3. Мицелий аспергилл и кокцидиодные сферулы в содержимом верхнечелюстной пазухи. Окраска гематоксилином и эозином; а) $\times 100$; б) $\times 400$.

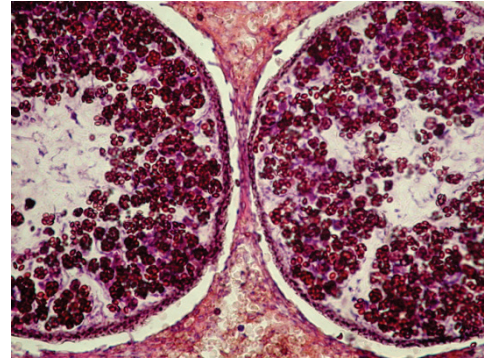


Рис. 4. Кокцидиодные сферулы, содержащие молодые эндоспории. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

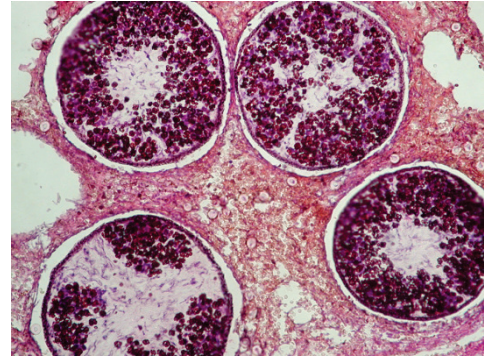


Рис. 5. Зрелые кокцидиодные сферулы с окружающими их эндоспорами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

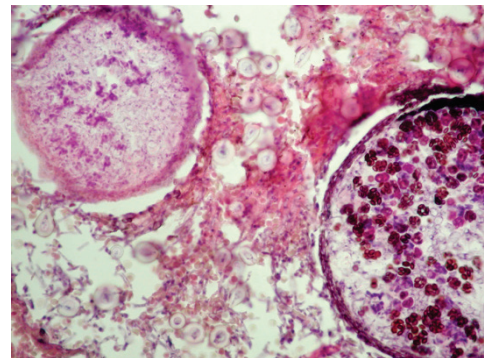


Рис. 6. Зрелая с разрывом оболочки и гибнущая кокцидиодные сферулы с окружающими их эндоспорами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

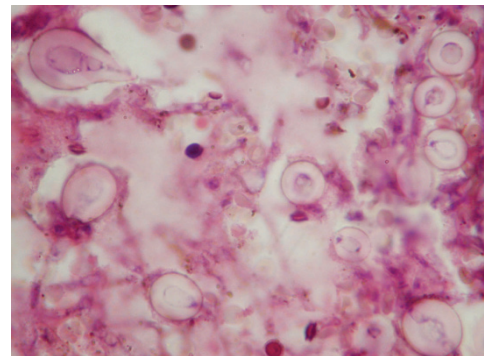


Рис. 7. Эндоспории гриба *Coccidioides*. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

На ранних стадиях заболеваний клиническая симптоматика аспергиллезного синусита похожа на таковую при хроническом синусите. Проводимое консервативное лечение – неэффективно. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии обнаруживаются воспалительные изменения слизистой оболочки с рентгенологическими симптомами грибкового синусита. Однако единственно надежным методом верификации диагноза является гистологическое исследование с обнаружением мицелия грибов [9, 10].

Кроме мицелия аспергилл, при микроскопическом исследовании второго фрагмента определялось большое количество кокцидиоидных сферул, содержащих молодые эндоспоры (сферулоспоры) (рис. 3, 4). В части полей зрения имели место разрыв сферул, их гибель и выход эндоспор в окружающую ткань (рис. 5, 6, 7).

По данным литературы, известно, что часть вышедших эндоспор фагоцитируется лейкоцитами. Сохранившиеся же эндоспоры увеличиваются в размерах, оболочка их становится двухконтурной, толстой, и они сами превращаются в сферулы, наполненные эндоспорами. Подобный циклический процесс споруляции многократно повторяется в пораженных тканях больного [9].

Наряду с эндоспорирующими (сферическими) формами гриба, в пораженных тканях пациента может также обнаруживаться почкование возбудителя кокцидиоидоза и образование мицелиальных форм, что встречается редко [9].

Как известно, кокцидиоидоз (кокцидиоидный микоз) – особо опасное инфекционное заболевание, вызываемое патогенными грибами *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*. Впервые возбудитель кокцидиоидоза был выявлен в тканях человека в 1892 г. *Coccidioides* характеризуется продукцией мицелиальных форм в период развития сапробной фазы во внешней среде (преимущественно в почве) или при выращивании в условиях пониженной температуры (ниже 30°C) на питательных средах. Конверсия в дрожжеподобную форму (сферулы) происходит во время паразитической стадии развития, т.е. после внедрения в организм животного (человека), или при ин-

кубации в условиях повышенной температуры (34–41°C) [5].

Значимость проблемы кокцидиоидомикоза за последние десятилетия возросла не только для традиционно эндемических регионов Америки, но и для стран, где заболевание ранее не регистрировалось. Случаи заболевания кокцидиоидомикозом имели место в Австрии, Финляндии, Новой Зеландии, Великобритании, Индии, Японии, Таиланде. Распространение этого микоза по всему миру связано, в первую очередь, с развитием туризма: большинство лиц, инфицированных грибами рода *Coccidioides*, заболели случайно при посещении тех стран, где грибок присутствует в почве. Кроме того, возбудители кокцидиоидомикоза попадают за пределы своего ареала с продуктами растениеводства. Особенно высокой опасности заражения подвергаются пациенты при пересадке органов от больных доноров. И наконец, проблема биотерроризма, обострение которой наблюдается в современном мире, требует по-новому взглянуть на возможность распространения кокцидиоидомикоза [3].

Отсутствие средств специфической профилактики кокцидиоидомикоза, а также выраженная резистентность возбудителя данного заболевания ко многим химиотерапевтическим препаратам требуют пристального внимания к этим микроорганизмам, прежде всего с диагностических позиций [11].

Лабораторная диагностика кокцидиоидомикоза должна проводиться следующими этапами: обнаружение элементов гриба в патологическом материале; выделение культур возбудителей особо опасных микозов в двух фазах (дрожжевой и мицелиальной); изучение ответных реакций организма и обнаружение антигенов иммуносерологическими методами; выявление и идентификация ДНК грибковых патогенов молекулярно-генетическими методами [5, 12].

Таким образом, стандартная процедура гистологического исследования операционного материала в приведенном нами случае позволила установить и подтвердить не только сам патологический процесс – воспаление (верхнечелюстной синусит), но и выявить его этиологию на основании спе-

цифических микроскопических признаков данных микозов. Конечно же, гистологическое исследование является крайне важной мерой определения характера патологических процессов, однако не всегда и не все заболевания ЛОР-органов сопровождаются проведением данной процедуры. Поэтому хотелось бы акцентировать внимание ото-

ларингологов на микотическую инфекцию с целью наиболее раннего ее выявления, применения адекватной терапии, предупреждения осложнений и использования мер профилактики. Надеемся, что данное наблюдение будет интересно и полезно не только отоларингологам и патологоанатомам, но и врачам других специальностей.

1. Байдик О.Д. Хронический инвазивный аспергиллез слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (морфологическое исследование) / О. Д. Байдик, П. Г. Сысолятин // Проблемы мед. микологии. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 30-35.
2. Байдик О.Д. Сравнительная оценка ультраструктурных изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при различных формах аспергиллезного синусита / О. Д. Байдик, П. Г. Сысолятин, О. В. Логинова // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 5-11.
3. Гришина М.А. Лабораторная диагностика кокцидиоидомикоза / М. А. Гришина, Е. Н. Кочубеева, Н. В. Вьючнова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – Вып. 111. – С. 70-76.
4. Каминский Ю.В. Инвазивные и генерализованные микозы / Ю. В. Каминский, В. С. Тимошенко, О. Г. Полушин [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 50-53.
5. Кочубеева Е.Н. Диагностические мишени при кокцидиоидомикозе / Е. Н. Кочубеева, А. В. Липницкий, М. А. Гришина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 3-8.
6. Кунельская В.Я. Современное состояние вопроса диагностики и лечения грибковых заболеваний ЛОР-органов / В. Я. Кунельская // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – № 4. – С. 75-78.
7. Морозова О.В. Морфологические аспекты хронического грибкового синусита / О. В. Морозова, В. Н. Красножен, Д. Э. Цыплаков // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 91-95.
8. Староха А.В. Неинвазивный аспергиллез клиновидной пазухи / А. В. Староха, В. Ю. Солодилов, А. В. Давыдов // Рос. ринология. – 1997. – № 4. – С. 30-32.
9. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов / О. К. Хмельницкий. – Ленинград: Медицина, 1973. – 240 с.
10. Шахова Е.Г. Синуситы: клиника, диагностика, медикаментозное лечение / Е.Г. Шахова // Вестн. ВолГМУ. – 2006. – № 4 (20). – С. 78-84.
11. Anstead G.M. Coccidioidomycosis / G.M. Anstead, J.R. Graybill // Infectious Disease Clinics of North America. – 2006. – № 20. – P 621-643.
12. DiCaudo D.J. Coccidioidomycosis: a review and update / D. J. DiCaudo // J. American Academy of Dermatology. – 2006. – № 55. – P. 929-942.

Поступила в редакцию 24.01.14.

© И.В. Борзенкова, М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень, В.И. Жолудева, М. М.Мирошниченко, 2014